SCHRUMPFNEBENNIERE BEI MORBUS ADDISONII

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IHRER AETIOLOGIE (THYREOTOXIKOSE)

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

KARL LUDWIG

VON SCHIERS (GRAUBÜNDEN) UND BASEL

BASEL 1936

UNIVERSITÄTSBUCHDRUCKEREI FRIEDRICH REINHARDT AG.

SCHRUMPFNEBENNIERE BEI MORBUS ADDISONII

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IHRER AETIOLOGIE (THYREOTOXIKOSE)

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

KARL LUDWIG

VON SCHIERS (GRAUBÜNDEN) UND BASEL

BASEL 1936

UNIVERSITÄTSBUCHDRUCKEREI FRIEDRICH REINHARDT AG.

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. *A. Werthemann*.

Tag der Promotion: 6. Juli 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es sei mir gestattet, Herrn Prof. A. Werthemann, Basel, meinen aufrichtigen Dank für die Anregung zu dieser Arbeit und die wertvolle Unterstützung auszusprechen.

Schrumpfnebenniere bei Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung ihrer Aetiologie (Thyreotoxikose).

Der bei Morbus Addisonii in den Nebennieren weitaus am häufigsten erhobene pathologisch-anatomische Befund ist die verkäsende Tuberkulose. Es folgen Tumoren, Lues, Blutungen, Embolien, Thrombosen usw. Gar nicht so selten treffen wir die Fälle von Primärer Schrumpfnebenniere. *Guttmann* z. B. rechnet in seiner Statistik 16% von 566 Nebennieren bei Morbus Addisonii zu dieser Gruppe. In der zur Verfügung stehenden Literatur fanden sich im ganzen 37 einwandfreie, gut beschriebene Fälle, worunter vor allem diejenigen von *Bloch, Blasek, Fahr* und *Reiche, Güntz, Karakascheff, Kiefer, Köhler, Kovács, Kraus, Kreibig, Roloff, Rößle, Simmonds, M. B. Schmidt* angeführt werden sollen.

Das pathologisch-anatomische Bild ist durch die hochgradige Verkleinerung des Organs gegeben, für welche fast immer nur die Rinde allein verantwortlich ist. Neben Degeneration und Schwund der Rindenzellen findet man, wenn auch nicht immer, eine mehr oder weniger starke Vermehrung des Bindegewebes. Rundzellherde treten vorwiegend in der Rinde auf, kommen aber auch im Mark vor, dessen Unversehrtheit ein Kardinalsymptom der Schrumpfnebenniere darstellt. Kugelige adenomartige Regenerate scheinen den Untergang des spezifischen Rindenparenchyms zu kompensieren. Unbedingt erforderlich ist die Doppelseitigkeit des Prozesses.

Entsprechend den nicht in allen Fällen genau übereinstimmenden Befunden und den verschiedenen Auffassungen der einzelnen Beobachter, werden verschiedene pathologische Prozesse zum Vergleich herangezogen. *Luksch, Bittorf, Fahr* und *Reiche* heben besonders die Aehnlichkeit mit der Leberzirrhose hervor, *Rößle* beschreibt einen Fall als Granularatrophie, und *Huebschmann, E. J. Kraus* und *Blasek* denken eher an die Bilder bei der grobknotigen Hyperplasie der subakuten gelben Leberatrophie. Während man früher eine entzündliche Genese annahm *(Fahr*

und *Reiche, Simmonds, Karakascheff, Rößle),* wird heute mehr an die toxische gedacht. Die Gifte schädigen elektiv das Rindenparenchym, und dieses verfällt primär der Degeneration. Sekundär wandern nun Lymphozyten ein, die als Abraumzellen für den Abtransport der Zerfallsprodukte sorgen.

Kovács und *Omelskyj* haben scharf zwischen der zytotoxischen und der örtlichen Schrumpfnebenniere unterschieden. Die erstere wird ausgelöst durch ein im Blute kreisendes Toxin, welches nur das Parenchym der Rinde, und zwar das beider Nebennieren, zerstört, nicht die Marksubstanz und das Stroma. Um den Ausfall zu kompensieren, treten Regenerate auf, deren neugebildete Zellen aber wiederum geschädigt werden. Der klinische Verlauf kann akut sein, indem die Regenerate, welche die Funktion eben noch aufrecht erhalten konnten, plötzlich versagen; der pathologische Prozeß ist immer ein chronischer.

Im Gegensatz dazu steht die örtliche oder entzündliche Schrumpfnebenniere. Die Schädigung kann auch das Mark betreffen oder Rinde und Mark zugleich, ist aber immer auf eine umschriebene Partie beschränkt, so daß das Organ, abgesehen von diesen Herden, die normale Struktur zeigt. Nicht nur das spezifische Parenchym, auch das Bindegewebe der erkrankten Stellen wird mit zerstört. Die Affektion kann beidseitig auftreten, doch sie muß nicht. Aetiologisch kommen in Betracht Tuberkulose, Blutungen, Embolien usw.

Die Aetiologie der Schrumpfnebenniere ist noch nicht geklärt, es sind verschiedene Momente angeschuldigt worden.

Fahr und *Reiche, Simmonds, Huebschmann, Hornowski* und *Voigt* haben in ihren Fällen z. T. eine luische Genese angenommen. Ausschlaggebend waren Veränderungen der Gefäßwand in den Nebennieren selber. Klinische Befunde (Wassermannsche Reaktion), anamnestische Angaben und pathologisch-anatomische Zeichen an andern Organen bestärkten sie in ihrer Ansicht. *Schuchardt* faßt in seinem Fall den Befund nicht als Organlues durch Gefäßerkrankung auf, sondern als infektiös-toxische Schrumpfnebenniere auf luetischer Basis.

Tuberkulotoxische Einwirkungen auf die Nebenniere und im speziellen auf ihre Rinde sind von *Bernard* und *Bigart, Kiyokawa, Usadel* beschrieben worden. Sie stellten Degeneration der Rindenepithelien, Vermehrung der Gitterfasern und Auftreten von Rundzellherden fest. Experimentell hat *Guillery* tuberkulotoxische Fernwirkungen an der Leber studiert. Es gelang ihm, periportal typische Tuberkelknötchen zu erzeugen und Regenerationserschei-

nungen als Umbau im Sinne der großknotigen Leberzirrhose mit starker Vermehrung des Bindegewebes zu beobachten. Als weiteres infektiös-toxisches Moment ist von *Schlesinger* die Grippe angeschuldigt worden, als in Wien im Anschluß an eine Epidemie mehrere Addisonfälle seziert wurden, welche die charakteristischen Rindenveränderungen aufwiesen *(Matras, Kreibig, Windholz)*, und *Wiesner* stellte ihre Aehnlichkeit mit dem Bilde der tuberkulotoxischen Nebenniere von *Kiyokawa* fest.

Kovács und *Omelskyj* lehnen die infektiöse Aetiologie von *Dietrich* und *Siegmund* ab. Sie machen ein die Rindenzellen elektiv angreifendes Toxin verantwortlich, das aber bis heute hypothetisch geblieben ist. Intermediäre Stoffwechselprodukte stehen hier im Vordergrund. So findet *Paul* Rindenveränderungen bei Leberzirrhose und -atrophie, und *Omelskyj* nennt in Uebereinstimmung mit den Fällen von *Altmann, Held* und *Maresch* die hypophysäre Kachexie *(Simmonds)*, wo infolge der totalen Zerstörung des Vorderlappens sekundär hämatogen-toxisch die Parenchymzellen der übrigen endokrinen Drüsen geschädigt werden.

Wegen unserer eigenen Beobachtung ist es nötig, auf die *Wechselwirkung von Nebenniere und Schilddrüse, speziell bei Morbus Basedow*, etwas näher einzutreten. Hier sind nach *Wegelin*, was das Nebennierengewicht anbetrifft, die Minusvarianten entschieden in der Ueberzahl, die Rinde ist fettarm, und die Zona glomerulosa zeigt neben Hypoplasie öfters sklerotische Veränderungen, wie sie auch bei Athyreose vorkommen. Ebenso ist die Marksubstanz spärlich und nicht gut chromierbar. Lymphozyten und Plasmazellen finden sich über das ganze Organ verstreut. Nach *Holst* lassen die extrathyreoidealen Organe, besonders die endokrinen Drüsen, bei Morbus Basedow keine regelmäßigen Befunde erkennen.

Kombination von Morbus Basedow und Morbus Addison, und zwar durch die Sektion sichergestellt, haben wir in der Literatur sechsmal finden können *(Rößle, Hornowski, Hedinger, Benda, Hart, Moutard-Martin* und *Malloizel)*. Weil es sich bei den letzten vier Fällen um eine verkäsende Tuberkulose und bei *Hornowski* um eine Lues der Nebenniere handelt, bleibt nur noch die Beobachtung von *Rößle* mit der Möglichkeit thyreotoxischer Genese. Basedowoide Zeichen finden sich auch in den Schilddrüsen bei den Fällen von *M. B. Schmidt* und *Bloch*, aber sie sind nicht sehr ausgeprägt gegen andere Veränderungen in der Thyreoidea. Hieher gehört auch der Fall von *Merz*. Die Sklerose der Nebennierenrinde beschränkt sich deutlich auf die Zona glomerulosa,

so daß wegen der großen Zahl der noch funktionierenden Zellen ein Morbus Addison noch nicht eintreten konnte. Aetiologisch kommt nur die von der hypophysären Kachexie aufgetretene Basedowsche Krankheit in Betracht.

Neuerdings hat *Röβle* wieder auf die sklerotischen Veränderungen der übrigen Organe bei der Basedowschen Krankheit hingewiesen. In einer ersten Publikation beschreibt er solche an der Leber, denen er die «seröse Entzündung» zugrunde legt. Dieselben Befunde erhebt er nun auch bei der Thyreotoxikose an andern Organen: Herzmuskel, Hypophyse, Pankreas und Zona glomerulosa der Nebennieren.

Im Gegensatz dazu ist auch Kombination von Schrumpfnebenniere mit Atrophie der Schilddrüse beobachtet worden: «Thyreosuprarenaler Symptomenkomplex» von *M. B. Schmidt. Kreibig* führt im Gegensatz zu diesem die Atrophie von Schilddrüse und Nebenniere nicht als gleichzeitig verlaufend auf dieselbe primäre Noxe zurück, sondern nach ihm erfolgt zuerst die Degeneration der Nebennierenrinde, deren Ausfall sekundär die Thyreoidea in Mitleidenschaft zieht. *Ruth Köhler* studierte experimentell an Meerschweinchen den Einfluß des Nebennierenausfalls auf die Schilddrüse und kam zu einem völlig negativen Resultat. Weitere Fälle wurden von *Kraus* und *Paul* mitgeteilt.

Eine konstitutionell minderwertige Organanlage haben *Schmidt, Köhler, Hansemann* u. a. der Schrumpfnebenniere mangels anderer Aetiologie zugrunde gelegt. Als Stütze dafür können besonders die Beobachtungen von *Neumann, Fahr* und *Reiche* gelten, die familiäres Vorkommen feststellten. Auch *Bloch* reiht seinen Fall hier ein, geht aber in der Deutung vollständig fehl, indem er die Lymphozyten für Sympathogonien hält.

Wir kommen nun zu unserm eigenen Fall. Klinisch bestand ein Morbus Addisonii, bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich aber in der Schilddrüse außerdem die typischen Basedowzeichen. Deshalb ist es nötig, die Krankengeschichte ausführlich zu besprechen. Wir verdanken sie Herrn Prof. *Staehelin* von der Medizinischen Klinik. Auch die behandelnden Aerzte stellten uns ihre Notizen freundlichst zur Verfügung (Dres. *Gisler, Christoffel* und *Mattmüller).*

Fall: Herr E. R., 35 Jahre.

Krankengeschichte.

Familienanamnese: Der Vater soll an einer Lungenentzündung bei Prostatakarzinom gestorben sein, die Mutter lebt noch, leidet an Herzschwäche. Eine Schwester, die wegen «Drüsen» in Davos war, starb an Grippe. Frau, Brüder und Kinder des Patienten sind gesund.

Persönliche Anamnese: Als Kind hatte er Diphtherie und Pertussis, litt öfters an Anginen. Bis auf leichte rheumatische Beschwerden, die ihn nicht an seiner Arbeit störten, war er immer gesund.

Seit Januar 1935 leidet er unter einem allgemeinen Schwächegefühl. Anfang Februar hatte er eine Grippe mit etwas Fieber, Kopfweh und starker Müdigkeit.

Am 19. Februar 1935 trat der Patient mit leichter Bronchitis, ausgesprochenem Schwächegefühl und unternormaler Temperatur in ärztliche Behandlung. Therapie: *1 Flasche Extr. malti c. ferro jodato.* Später traten rheumatische Beschwerden auf, als er nach Besserung die Arbeit wieder aufgenommen hatte.

Ende März wurde er durch einen Bekannten auf seine außergewöhnlich braune Gesichtsfarbe aufmerksam gemacht. Die Müdigkeit wich nicht, trotz Tinct. ferri aromatica. Es trat auch ein Anfall von Herzschwäche auf mit Uebelkeit, Schweißausbruch und Herzangst. Kleine Schwindelanfälle wurden häufiger. In 14 Tagen nahm er 3 kg ab.

Am 9. April mußte er mit der Arbeit infolge großer Schwäche aussetzen. Puls 100—104, nicht ganz regelmäßig. Trotz Digalen verschlimmerte sich sein Zustand zusehends, er wurde bettlägerig, unstillbares Erbrechen störte ihn auch in der Nacht, und zuerst unbestimmte Schmerzen im Abdomen traten später in der rechten Nierengegend auf. Starkes Durstgefühl mit Polyurie bildeten weitere Erscheinungen, der Urinbefund war aber negativ. Die Zunge wurde schwarzviolett.

Am 22. April 1935 wurde der Patient auf die Medizinische Klinik eingewiesen.

Status: Der Patient macht einen ängstlichen Eindruck, auffallend ist der relativ gute Ernährungszustand bei großer allgemeiner Schwäche. Die Haut ist bräunlichgelb gefärbt, besonders stark pigmentiert sind die Warzenhöfe. Auch die Skleren sind bräunlich, die Lider gleich weit, und es besteht ein leichter Exophthalmus. Die Pupillen reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Die Zunge ist violettschwarz belegt, die Mund-

schleimhaut zeigt einige braune Stippchen, am linken Mundwinkel findet sich ein bräunlicher Pigmentfleck.

Die Schilddrüse ist nicht vergrößert. Das Herz ist etwas verbreitert, seine Aktion bei Embryokardie regelmäßig, die Töne leise, ein systolisches Geräusch über der Mitralis hörbar. Der Puls klein, weich, regelmäßig, 120 Schläge in der Minute. Die Reflexe sind normal, kein Tremor.

Der Blutzucker betrug am 23. April 0,113%, der Blutdruck war 80/60. Die Senkungsreaktion nach 1 Stunde 20 mm, nach 2 Stunden 29 mm, nach 24 Stunden 98 mm. Die Serumfarbe gelb, Hämoglobin: 111/107, Leukozyten: 12 000—15 000, Neutrophile: 45,6%, Eosinophile: 0,3%, Basophile: —, Lymphozyten: 44,7%, Monozyten: 9,3%.

Im Urin kein Eiweiß und Zucker, doch sind Urobilin und Urobilinogen positiv. Die Temperatur stieg von 37,2 an auf 38.

Diagnose: Morbus Addisonii und Mitralinsuffizienz.

Trotz intensiver Therapie trat unter zunehmender Schwäche schon am 23. April 1935 der Tod ein.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

S. Nr. 328/35 der Pathologisch-Anatomischen Anstalt Basel (Obduzent Dr. *W. Finkeldey*). Die Sektion wurde 18 Stunden nach dem Tode vorgenommen. Leiche eines 177 cm langen, 62,3 kg schweren Mannes in mittleren Jahren. Die Haut zeigt eine graubräunliche, diffuse Pigmentierung, die besonders stark im Bereiche der beiden Warzenhöfe hervortritt. Eine braunschwärzliche Verfärbung ist deutlich an der Mundschleimhaut, vor allem am Uebergang von den Lippen auf die Wangenmucosa, auch das äußere Genitale ist stark pigmentiert. Die weichen Hirnhäute sind zart, die Meninx des verlängerten Markes zeigt eine bräunliche Farbe. Das Gehirn ist ohne Veränderungen, die Hypophyse von entsprechender Größe. Der lymphatische Apparat der Zunge ist stark ausgebildet, die Tonsillen groß und zerklüftet. Die Schleimhaut der Halsorgane ist durchwegs zart, etwas zyanotisch. Die Schilddrüse wiegt 35,4 g. Sie ist zweilappig, auf der Schnittfläche gelbrötlich, ohne Knoten. Beide Pleurablätter sind glatt und spiegeln, die Lungen zeigen auf der Schnittfläche ein gleichmäßig braunrötliches Aussehen und in den hintern Abschnitten vermehrten Blut- und Saftgehalt. Hilus- und Bifurkationsdrüsen sind anthrakotisch.

Das Herz ist größer als die Leichenfaust, unter dem spiegelnden Epikard erkennt man zahlreiche punktförmige und flächenhafte Blutungen. Es ist schlaff, die Ventrikel geweitet, das Myokard braun, morsch und brüchig. Auch subendokardial finden sich flächenhafte Blutungen. Das Mitralostium ist beträchtlich erweitert, das Endokard des Vorhofs weißlich verdickt. Die Coronarien zeigen beetartige gelbe Intimaherde. Im vorderen Mediastinum findet sich ein großer Thymusfettkörper, in dem noch reichlich graurotes Gewebe zu erkennen ist.

Peritoneum und Darmserosa sind überall glatt und spiegelnd. Die Milz ist vergrößert (240 g), die Kapsel gespannt, fleckenweise verdickt, auf Schnitt läßt sich die Pulpa nicht abstreifen. Follikel sind nicht erkennbar. Die Leber ist stark zyanotisch, die Läppchenperipherie verfettet, die Gallenwege durchgängig. Die Nierenkapsel ist leicht abziehbar, auf Schnitt zeigt sich die Rindenschicht trüb und quellend. Die Schleimhaut der Harnwege ist zart.

Die Nebennieren sind beidseits klein (zusammen 5,5 g), auffallend dünn und zeigen nur eine ganz schmale, eben erkennbare lipoidarme Rinde ohne Markgrenze. Prostata, Samenbläschen und Hoden o. B. Die Appendix ist durchgängig, die Dünndarmserosa zeigt verstärkte Gefäßzeichnung und ist mit zähem Schleim bedeckt. Das Knochenmark ist mit graurötlichem Markgewebe durchsetzt. Das rechte Kniegelenk zeigt leichte venöse Hyperämie.

Histologischer Befund.

a) Nebennieren: (H. E., Azan, van Gieson, Sudan).

Mikroskopisch fällt zuerst die auffallend reichliche und gut erhaltene Marksubstanz auf, während die Rinde schwerste Veränderungen zeigt. Sie weist nirgends mehr die normale Dreischichtung auf. Glomerulosa und Reticularis sind fast vollständig zerstört, und nur an sehr begrenzten Stellen kann man die charakteristischen parallel gestellten Zellbalken der Zona fasciculata noch erkennen. Stellenweise ist das Rindenparenchym vollkommen geschwunden und durch Bindegewebe ersetzt, so daß das Mark direkt an die straffaserige, stark verbreiterte Kapsel stößt. Nicht überall aber ist die Vermehrung des Bindegewebes so ausgesprochen: die spezifischen Rindenzellen werden elektiv zerstört und das übrigbleibende Stroma sintert, ohne zu wuchern, zusammen. So nimmt das Mark eigentlich die ganze Breite des

Organs ein. Mit Azan färbt sich das Bindegewebe schön tiefblau, und man erkennt deutlich, wie es von der Glomerulosa und der Reticularis aus die Zellstränge der Zona fasciculata auseinander drängt. Wo diese erhalten ist, wird sie vom Mark scharf getrennt durch ein parallel gestelltes straffes Fasersystem, in dem noch vereinzelt die durch Zug und Druck längsgestellten, abgeplatteten, degenerierenden Zellen der Reticularis zu sehen sind. Kugelig angeordnete Zellverbände, die wir als adenomartige Rindenregenerate aufzufassen haben, sind nicht selten anzutreffen und buchten, wenn sie direkt unter der Kapsel gelegen sind, die Oberfläche des Organs etwas aus. Sie werden immer von einer besonderen derben Faserkapsel umschlossen. Die Kapillaren der Rinde sind im allgemeinen sehr weit und reich an roten Blutkörperchen. Nur selten trifft man sie außerhalb der Gefäße zwischen den Maschen des Stromas. Nirgends sind massige Blutungen erkennbar.

Während die rein bindegewebigen Partien der Rinde nur wenig Kerne aufweisen, die sich mit ihrer Spindelform in der Richtung der Fasern einstellen, so finden sich an den Orten mit spezifischem Parenchym diffus oder herdförmig angeordnet reichlich Rundzellen. Es handelt sich hauptsächlich um Lymphozyten mit stark gefärbten chromatinreichen Kernen und schwachem, kaum erkennbarem Protoplasmasaum. Vertreten sind auch die Plasmazellen mit der typischen Radspeichenstruktur des Kernes. Leukozyten trifft man nur ganz selten in den Schnitten an, und bei genauer Untersuchung zeigt es sich, daß sie ausnahmslos in den Gefäßen sitzen.

Die Rindenzellen weisen starke degenerative Erscheinungen auf; allerdings ist ein Teil dieser Veränderungen, besonders diejenigen des Plasmas, auf postmortale Einflüsse zurückzuführen. Die Zellen liegen z. T. vereinzelt im Bindegewebe, meist handelt es sich nur noch um Zellschatten, d. h. Protoplasmaklumpen von runder oder länglicher Gestalt. Ihre Kerne sind mit den angewandten Färbemethoden nicht mehr nachweisbar. Andere liegen in kleinen Nestern zusammen, in Bindegewebskapseln eingeschlossen und zeigen noch polygonale Form. Wo viele Zellen beieinander sind, können sie wahllos aneinandergereihte Verbände bilden. Regelmäßig adenomartig sind die Regenerate gebaut.

Die einzelnen in den Stromamaschen liegenden Zellen sind stark geschrumpft, so daß zwischen ihnen und dem umgebenden Gewebe zirkuläre Spalten auftreten. Diese verbreitern sich mit der fortschreitenden Degeneration des Parenchyms, und schluß-

endlich findet man über große Strecken der Rinde nur noch Hohlräume zwischen der Stützsubstanz, die ihre ursprüngliche Anordnung beibehalten hat. So entsteht ein Wabensystem, das z. B. in der Zona fasciculata noch gut die ehemalige Struktur erkennen läßt. Die «Löcher», aus denen die Parenchymzellen «herausgefressen» sind, behalten aber nicht ihre Form bei, sondern durch Zug und Druck werden sie abgeplattet, und schließlich liegen die Bindegewebsfibrillen ohne Zwischenraum dicht nebeneinander. Auf diese Weise entsteht die an einzelnen Stellen dünne Faserschicht zwischen Mark und Kapsel, während sie im allgemeinen durch Neubildung von Stützsubstanz derber und breiter wird. In diesen Gebieten sind die Rundzellherde verschwunden, da die Zerfallsprodukte der Zellen abtransportiert sind.

Die erhaltenen Zellen der Fasciculata zeigen z. T. noch die normale Gestalt, ebenso die der Regeneratknoten. Wo aber die Degeneration sich stark bemerkbar macht, hat sich auch die Form geändert. Sie wird rundlich, plattet sich ab, Einkerbungen treten auf, die Grenzen werden undeutlich, mehrere fließen zusammen und bilden ein Symplasma mit oft vielen Kernen. Aber auch die einzelnen Zellen und ihre Kerne erreichen häufig die doppelte bis dreifache Größe. Pigment ist nur selten zu sehen. Es ist braun, körnig, liegt zu Häufchen angeordnet im Protoplasma und ist oft kaum von den Kernresten zu unterscheiden.

Die Kerne sind allgemein schlecht gefärbt, zu einem großen Teil lassen sie sich überhaupt nicht mehr nachweisen. Die Gestalt ist rundlich oder oval, aber auch eckige Formen kommen vor. Hie und da ist das Chromatin wie ausgelaugt und nur die Kernwand stehen geblieben: Lochkerne. Seltener scheint umgekehrt die Kernmembran verletzt zu sein, «das Chromatin läuft ins Plasma aus». In den Regeneraten sind die Kerne meist gut erhalten. Man erkennt deutlich das Chromatingerüst mit 1—2 peripher gelegenen Nukleolen. Relativ selten trifft man Kernwandhyperchromatose und Pyknose.

Das Plasma zeigt oft wabig-schwammigen Bau oder sieht wie geronnen aus. Vakuolen können einen großen Teil des Zellleibs einnehmen.

Auch die Regenerate weisen schon degenerative Veränderungen auf, doch sind sie viel weniger ausgesprochen. Die Zellen sind eher klein, Kerne und Protoplasma färben sich besser, Lymphozyten und Plasmazellen wandern ein.

Bei Sudanfärbung erweist sich der Fettgehalt der Rinde als

sehr gering. Meist ist überhaupt kein Lipoid mehr vorhanden. Bezüglich des Fettgehaltes ist kein Unterschied zwischen dem ursprünglichen Parenchym und den Regeneraten festzustellen. In feinen orangeroten Tröpfchen liegt es im Protoplasma.

Das Mark ist gut ausgebildet und fehlt nur wie normal an den Enden des Organs. Die Chromierung wurde nicht mehr vorgenommen, da der Patient erst 18 Stunden nach dem Tode seziert wurde und positive Resultate nur bei einem Intervall bis zu 12 Stunden erhalten werden. Das Plasma der Markzellen ist auch etwas postmortal verändert, die Kerne sind aber allgemein noch gut gefärbt, besonders im Azanschnitt. Die Kapillaren zwischen den Zellsträngen sind mittelweit und nur mäßig mit Blutkörperchen gefüllt. Das Bindegewebe ist kaum vermehrt, Rundzellen finden sich keine. An den größern Arterien kann man deutlich die drei Schichten unterscheiden, sie sind absolut frei von Veränderungen, die auf Lues schließen ließen. Die Zentralvene ist in beiden Nebennieren z. T. frisch thrombosiert, doch bleibt gewöhnlich in den Querschnitten ein Teil des Lumens frei. An einer umschriebenen Stelle ist der Thrombus adhärent, seine Bestandteile: Fibrin, Leukozyten und Erythrozyten sind gut erkennbar und völlig unverändert, so daß man den Eindruck hat, es handle sich wenigstens z. T. nur um Leichengerinnsel. Die Zentralvene wird auf große Strecken von längsverlaufenden, glatten Muskelbündeln begleitet.

Die beschriebenen Veränderungen sind in beiden Nebennieren in gleichem Maße vorhanden. Aber nicht nur die Rinde der Organe selbst, auch die akzessorischen Rindenknoten der Umgebung weisen sie auf.

b) Die Schilddrüse: (H. E., Azan).

Sie zeigt ein buntes Bild. Parenchymatöse zellreiche Bezirke wechseln ab mit kleinfollikulären ohne Kolloid und solchen mit weiten kolloidgefüllten Follikeln. Die verschiedenen Abschnitte gehen ohne scharfe Grenze ineinander über. Die mittelweiten Follikel sind am häufigsten vertreten und mit Kolloid vollständig angefüllt. Dieses zeigt überwiegend Eosinophilie, aber oft mit basophilem Einschlag. Follikel, die basophiles Kolloid aufweisen, sind klein und nur in wenigen Gesichtsfeldern zu sehen. Hingegen findet sich in der Mitte der großen Bläschen häufig eine runde oder längliche basophile Scholle, die scharf gegen die frischrote Farbe des umgebenden Kolloids abgesetzt ist. Als Resorptionszeichen sind Vakuolen vorhanden, peripher um den ganzen Follikel herum zeigen sich die Tröpfchensäume. In den

kolloidfreien Partien ist das Epithel der allgemein kleinen Bläschen stark desquamiert, so daß rein parenchymatöse Abschnitte vorgetäuscht werden, die aber bei genauer Besichtigung eher klein und selten sind. Das Protoplasma ist z. T. postmortal verändert, die Kerne hingegen gut erhalten. Das Epithel weist alle Uebergänge von den flachen bis zu den hochzylindrischen Formen auf. In den kleinen kolloidfreien Bläschen ist es immer etwa 4—5mal so hoch als breit mit streng basal gestellten chromatinreichen Kernen. Die großen Alveolen zeigen allgemein kubisches Epithel, aber häufig genug ist die ganze Zirkumferenz mit hochzylindrischen Zellen besetzt. Flaches Epithel findet sich überhaupt nur in den weiten, mit Kolloid angefüllten Bläschen. Papilläre Exkreszenzen sind relativ spärlich, hie und da hat man den Eindruck, als ob von einem großen Follikel durch Epithelsprossung ein kleinerer abgetrennt worden wäre. Lymphatisches Gewebe ist sehr reichlich vorhanden. Es findet sich vor allem in den parenchymatösen Bezirken; Follikelbildung ist die Regel. Das Bindegewebe ist besonders zwischen den kleinen Bläschen vermehrt und drängt sie auseinander.

c) Die Hypophyse zeigt normalen Bau. Bindegewebige Verödungs- und Skleroseherde finden sich nicht im Vorderlappen. Auffallend ist die starke Hyperämie des aufgelockerten Gewebes. Die Eosinophilen sind am häufigsten vertreten, sie weisen an Kern und Protoplasma keine Veränderungen auf. Die Basophilen sind vermindert und zeigen schwere Degenerationszeichen: Schwellung, Entgranulierung, Vakuolenbildung im Plasma, dazu oft Kernverlust oder Pyknose. Die Kerne der Hauptzellen enthalten meist gar kein Chromatin mehr.

d) Die Leber zeigt starke Stauung und Dissoziation, die Leberzellbalken sind z. T. etwas druckatrophisch. Die nicht verbreiterten Glissonschen Scheiden erweisen sich als nur ganz geringgradig mit Lymphozyten durchsetzt. Das Protoplasma enthält allgemein reichlich gelbbräunliches Pigment in kleinen Körnchen.

e) Die Lymphdrüsen sind hyperplastisch und zeigen z. T. noch gut erhaltene Follikel mit Keimzentren, teilweise ist die Zeichnung verwaschen und desquamierte Endothelien erfüllen die Sinus zusammen mit reichlich Lymphozyten.

f) In der Aorta finden sich in der Media und an der Grenze von Media und Adventitia einige entzündliche perivaskuläre Infiltrate, die zur Hauptsache aus Lymphozyten bestehen, daneben kommen aber auch histiozytäre Elemente vor. Weiter außen liegt angrenzend an ein Ganglion ein größerer, wohl zu

einem Lymphknoten gehöriger Herd, in dessen Bereich sich eine auffallend starke Hämosiderinablagerung findet.

g) Die Kniegelenkskapsel wurde an zwei Stellen untersucht. Es zeigten sich keinerlei Anzeichen einer Entzündung.

h) Die Thymusdrüse ist weitgehend erhalten und mit Fettgewebe durchzogen. Die Rinde übertrifft das Mark an Menge, die Hassalschen Körperchen sind z. T. sehr groß.

Auf die mikroskopischen Befunde der andern Organe wird verzichtet, da sie nichts Abnormes zeigen.

Pathologisch-anatomische Diagnose.

Morbus Addison infolge hochgradiger Schrumpfung beider Nebennieren bei Struma basedowificata, starke Pigmentierung der Haut, besonders der Warzenhöfe und der abgedeckten Hautstellen. Erschlaffung des Herzens mit ausgedehnten subepikardialen und subendokardialen Blutungen. Thymus persistens. Milzhyperplasie. Trübe Schwellung von Leber und Nieren, Oedem und Hypostase der Lungen.

* * *

Die Sektion bestätigt also die Diagnose Morbus Addisonii. Aber bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich gleichzeitig eine ausgeprägte Basedowifikation in der nicht vergrößerten Schilddrüse, die klinisch nicht erkannt werden konnte. Wir möchten nun, ohne vorerst auf die Thyreotoxikose weiter einzugehen, den Nebennierenbefund besprechen.

Die Organe sind stark verkleinert, sie wiegen zusammen nur 5,5 g, während *Rößle* und *Roulet* für männliche Erwachsene von 35 Jahren ein Durchschnittsgewicht von 13,9 g angeben. Der Ausfall betrifft nur die Rinde, das Mark ist morphologisch intakt mit Ausnahme geringer postmortaler Plasmaveränderungen. Am ehesten läßt sich der Befund mit der Leberzirrhose oder der knotigen Hyperplasie bei Leberatrophie vergleichen. Wir finden nebeneinander degenerative und regenerative Vorgänge am Parenchym, während das Bindegewebe verschont bleibt und, wenn auch nicht regelmäßig, so doch an einzelnen Stellen deutlich hypertrophiert. Auffallend ist die teilweise starke Durchsetzung mit Rundzellen vom Typus der Lymphozyten und Plasmazellen. Es stellt sich deshalb die Frage, ob wir wie *Fahr* und *Reiche*, *Simmonds*, *Karakascheff* u. a. eine chronische Entzündung in den Nebennieren annehmen müssen. Oder besorgen diese Infiltrate

nur den Abtransport der degenerierten Zellbestandteile der Rinde? Rundzellen kommen als einziger Befund in sonst durchaus normalen Nebennieren vor, und zwar um so häufiger, je älter das Individuum wurde. Bei Säuglingen fehlen sie immer, auch wenn sie an Infektionskrankheiten starben. *Soôs* und *Rúzko* finden bei genauer Untersuchung (100 Schnitte pro Nebenniere) in 100% Rundzellen, und zwar auch immer bei völlig gesunden Leuten, die durch Unfall zur Sektion kamen; ebenso *Costa*. Andere Autoren weisen sie bei ausgesuchten Fällen in 69% *(Paul)* oder gar nur in 18% nach *(Aschoff-Cohn, Paunz)*. *Cohn* hat sie in drei Gruppen eingeteilt: Sympathische Bildungszellen und Blutbildungsherde kommen nur im Fötalleben vor, später treffen wir nur mehr lymphoplastische Herde. Diese sind nach *Paunz* Abkömmlinge des Retikuloendothels und spielen eine resorptive Rolle. Er nimmt an, daß sie durch direkte Reizung des Endothels entstehen, während *Soôs* und *Rúzko* den Untergang des Parenchyms für primär halten, welcher sekundär die Proliferation des Retikuloendothels auslöst: «Der Untergang der Epithelzellen ist der Mittler zwischen Retikuloendothel und dem verursachenden Toxin.» *Costa* leugnet aus topographischen Gründen den Zusammenhang von Parenchymschädigung und Rundzellherden, *Paul* hingegen pflichtet dieser Ansicht bei, denn da die Epithelien der Nebenniere empfindlich gegen Gifte sind, findet fast während des ganzen Lebens ein Umbau durch Absterben und Neubildung von Zellen statt. Dies erklärt auch, warum Rundzellen in den Nebennieren von Säuglingen noch nicht gefunden werden, mit steigendem Alter aber immer häufiger auftreten.

Es herrscht also die Ansicht vor, daß diese Infiltrate nicht einen entzündlichen, sondern resorptiven Charakter haben. Auch wir möchten den Prozeß als einen primär degenerativen ansehen. Dafür spricht schon der Umstand, daß die Rundzellen dort am häufigsten sind, wo das Parenchym im Zerfall begriffen ist, während die rein bindegewebigen Partien relativ frei sind.

Der Begriff der «zytotoxischen Schrumpfnebenniere» von *Kovács und Omelskyj* scheint uns dem pathologisch-anatomischen Bilde am ehesten gerecht zu werden. Beidseitig ist das Rindenparenchym im ganzen Umfange elektiv geschädigt, Mark und Bindegewebe sind jedoch gut erhalten, dieses hat sich sogar vermehrt. Das letztere konnte *Paul* in seinen Fällen nicht bestätigen, sonst entspricht seine «toxische Nebennierenatrophie» vollständig unserm Befunde.

Es drängt sich nun noch die Frage auf, ob die Schrumpfnebenniere nicht durch die beidseitige Verstopfung der Zentralvenen mit Thrombusmaterial entstanden ist. Dies ist aber sicher ein frischer Vorgang; der klinische Verlauf und das übrige morphologische Bild schließen eine Thrombose als Ursache aus. Man hat den Eindruck, es handle sich, abgesehen von einigen wenigen Stellen, die Adhärenz und starken Fibringehalt zeigen, überhaupt nur um Leichengerinnsel. Die einzelnen Bestandteile sind noch gut erkennbar und weisen keine Veränderungen auf. Die von *Straub* und *Karakascheff* beschriebenen Fälle zeigen ganz akuten Verlauf durch hämorrhagische Infarzierung mit folgender Nekrosebildung. Die Degeneration der Rinde ist ein chronischer Vorgang; Regeneratbildungen, Freibleiben des Marks, Befallensein der akzessorischen Rindenknoten gehören absolut nicht zum Bilde der Nebennierenvenenthrombosen, während die charakteristischen Blutungen vollständig fehlen. Es handelt sich also um marantische Thromben, die häufig in den Nebennieren vorkommen und durch allgemeine Kreislaufstörungen bedingt sind *(Simmonds, Neußer-Wiesel, Weißenfeld).*

Auf Lues könnten die chronischen perivaskulären Infiltrate der Aortenwand hinweisen. Die Gefäße der Nebennieren und der übrigen Organe, wie auch ihr Parenchym, zeigen aber weiter nichts Verdächtiges. Die Wassermannsche Reaktion fiel in der Klinik negativ aus.

Was die Befunde an der Hypophyse betrifft: Hyperämie des Vorderlappens, Verminderung der Eosinophilen und die hochgradige Degeneration der Basophilen, so sind sie bei Morbus Addison von *E. J. Kraus* und *Blasek* (mit Schilddrüsenatrophie) beschrieben worden. Aber die gleichen Veränderungen wurden auch bei der Basedowschen Krankheit wiederum von *E. J. Kraus* und von *Kiyono* festgestellt.

Thymus persistens und Hyperplasie des gesamten lymphatischen Systems sind gleichfalls bei beiden Krankheiten sehr häufig zu finden.

Aetiologisch haben wir für die «zytotoxische Schrumpfnebenniere» nach *Kovács* lediglich ein vorläufig allerdings noch unbekanntes Zytotoxin anzunehmen. Andere Autoren *(Dietrich* und *Siegmund, Paul)* anerkennen auch die infektiös-toxische Genese. In unserm speziellen Fall haben wir sowohl ein infektiös-toxisches Moment, die Grippe, als auch ein rein toxisches, die Struma basedowificata.

Die Grippe ist, wie wir schon erwähnt haben, in Wien bei

einer Epidemie als ursächliches Agens für mehrere typische Fälle angenommen worden. Es dürfte schwierig sein, für diese Behauptung einen sichern Beweis beizubringen. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich einfach um ein rein zufälliges Zusammentreffen der beiden Krankheiten. Bei der Häufigkeit, mit der heute die Grippe von Arzt und Patient diagnostiziert wird, wird sie wohl fast jeder Addisonkranke in der Anamnese aufweisen. Es wäre zu untersuchen, ob sich diese Befunde bei weitern Epidemien wiederholen. In unserm Falle trat die Schwäche als erstes, allerdings subjektives Symptom einen Monat vor der leichten Grippe auf. Dies läßt sie als Ursache der Schrumpfnebenniere nicht in Frage kommen.

Die Kombination von Morbus Basedow und Addison ist mehrmals klinisch beobachtet und durch die Sektion sichergestellt worden. Die Möglichkeit einer zytotoxischen Einwirkung der Thyreotoxikose auf die Nebennieren ist aber nur im Fall von *Rößle* vorhanden. In andern Beobachtungen kam es entweder nicht zum Bilde des typischen Morbus Basedow *(Schmidt, Bloch)* trotz histologischer Merkmale der Schilddrüse, oder die Veränderung der Nebenniere ist nur auf eine bestimmte Partie der Rinde beschränkt, die Zona glomerulosa *(Rößle, Merz)*.

Auch bei unserm Patienten konnte die Diagnose Morbus Basedow klinisch nicht gestellt werden. In der Krankengeschichte der Medizinischen Abteilung wies eigentlich nur der Exophthalmus des moribund eingelieferten Mannes darauf hin, während Schilddrüsenvergrößerung, Tremor und andere Symptome fehlten. Nachträglich konnte ich von Herrn Dr. *Gisler* noch erfahren, daß die Augen des Patienten größer schienen gegen früher und sich auch eine hochgradige nervöse Erregbarkeit, verbunden mit Schlaflosigkeit, eingestellt hatte. Der genaue Zeitpunkt des Auftretens dieser Störungen ließ sich nicht ermitteln. Es ist natürlich sehr schwierig, bei den sich oft überdeckenden klinischen Befunden der beiden Krankheiten nachträglich zu unterscheiden, ob das eine oder andere Symptom nicht auf die Thyreotoxikose zurückzuführen sei, wie wir es z. B. für die erst kurz vor dem Tode aufgetretene Polydipsie und Polyurie annehmen. Eine Tatsache müssen wir aber noch besonders berücksichtigen. Es wurde nämlich dem Patienten, als er nach Ablauf der Grippe wegen allgemeiner Schwäche in ärztliche Behandlung trat, Extr. Malti c. ferro jodato verschrieben; es handelte sich um eine Flasche von 280 g, wobei 30 g Extrakt 0,2 g Ferrum jodatum enthalten. Im ganzen nahm also der Patient etwas weniger als 2 g Jodeisen zu sich

Es stellt sich nun die Frage, ob es sich bei der Basedowifikation nur um eine Jodwirkung handelt oder ob eine schon bestehende genuine Basedowstruma ev. im Sinne der präoperativen Lugolbehandlung von *Plummer* und *Boothby* verändert worden ist. Dabei kann durch die Jodmedikation die Basedowifizierung einer kropfig entarteten euthyreoten Struma oder einer normalen Schilddrüse hervorgerufen worden sein, denn wir wissen ja nichts über den Zustand der Thyreoidea vor Beginn der ärztlichen Behandlung. Es wäre auch möglich, daß nicht ein typischer Morbus Basedow, sondern nur eine Hyperthyreose vorliegt. Wir haben also vier verschiedene Hypothesen:

1. Es besteht ein genuiner Morbus Basedow, der vielleicht durch die Jodbehandlung im Sinne *Plummer-Boothbys* verändert ist.
2. Es handelt sich um eine Hyperthyreose.
3. Eine euthyreote Struma wurde durch Jod basedowifiziert.
4. Eine normale Schilddrüse wurde durch Jod basedowifiziert.

Wenn es sich erweisen sollte, daß ein sekundärer Jodbasedow vorliegt, so können wir uns die Schrumpfnebenniere nicht durch ein Thyreotoxin ausgelöst denken. Denn als die Jodzufuhr erfolgte, waren die morphologischen Veränderungen, die einen langsam verlaufenden chronischen Prozeß darstellen, in der Nebenniere sicher schon im Gange und die subjektiven Symptome sehr ausgeprägt. Da uns hier die Klinik im Stiche läßt, müssen wir versuchen, auf pathologisch-anatomischem Wege weiterzukommen.

Makroskopisch besteht in der Schilddrüse keine Knotenbildung und Vergrößerung, denn das Gewicht von 35,4 g ist ein für unsere Gegend durchaus normales. Mikroskopisch finden sich Abschnitte mit weiten kolloidreichen Follikeln, aber auch solche ohne Kolloid und kleinen Bläschen mit starker Epitheldesquamation. Das Epithel ist allgemein zylindrisch, flache Zellen finden sich selten und dann nur in den größten Alveolen, die mit reichlich eosinophilem Kolloid angefüllt sind. Basophilie zeigt sich hie und da. Lymphozytenherde sind häufig.

Ad. 1. Die Vergrößerung der Schilddrüse fehlt, und das histologische Bild ist nicht das Charakteristische einer genuinen Basedowstruma. Polymorphie der Bläschen, Basophilie des Kolloids, Papillenbildungen sind nur wenig ausgeprägt, manche Abschnitte zeigen geradezu das Verhalten der ruhenden euthyreoten Kolloidstruma. Hingegen die Zylinderform des Epithels und die lymphozytären Infiltrate sind sehr ausgesprochen.

Es kann sich um eine Basedowstruma handeln, die erst in der Entstehung begriffen ist, oder die Jodmedikation hatte die

Wirkung der präoperativen Lugolbehandlung, welche im Sinne der Beruhigung auf die überfunktionierende Drüse einwirkt. Nur die zweite Möglichkeit läßt die Thyreotoxikose als ätiologisches Moment zu, denn es ist von vorneherein sehr unwahrscheinlich, daß eine erst beginnende Basedowifikation die Nebennieren schon so stark schädigt. Vergleichen wir die angewandte Jodmenge, so entspricht sie derjenigen einer 8—10tägigen Lugolvorbereitung, wenn dreimal zehn Tropfen täglich verabfolgt werden. Welcher Art ist nun der Einfluß des Jods auf das histologische Bild der Basedowschilddrüse?

Da im Tierversuch eine Struma basedowiana durch Jod nicht zu erzielen ist, resezierte *Breitner* bei Ratten einen großen Teil der Schilddrüse und konstatierte im stehengebliebenen Rest Kolloidschwund und Epithelproliferationen, was bei Jodzufuhr ausblieb. *Merke* wollte keinen operativen Eingriff vornehmen, da dieser eventuell eine Aenderung der Schilddrüsenfunktion zur Folge haben könnte. Er verwendete Kälteratten, die histologisch eine Basedowifizierung aufweisen und beobachtete Kolloidzunahme und Epithelabplattung bei Lugolbehandlung.

Analoge Untersuchungen beim Menschen wurden von *Cattell, Rienhoff, Merke, Willer, Mayer-Fürstenheim, Josselin de Jong, Schürer-Waldheim* und *Windholz* vorgenommen. Uebereinstimmend wurde Rückgang der histologischen Basedowsymptome verzeichnet mit Ausnahme der Lymphozytenherde, die unvermindert bestehen blieben. Von besonderem Wert sind die Versuchsanordnungen von *Merke, Cattell* und *Rienhoff,* die nicht nur *ein* Zustandsbild mikroskopierten, sondern Exzisionen vor der präoperativen Lugolbehandlung verglichen mit dem Resektionspräparat, das 2—3 Wochen nach Beginn der Jodzufuhr gewonnen wurde. *Merke* beobachtete parallel mit der klinischen Besserung eine Verhärtung und Verkleinerung der Struma, was aber vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß er noch Gefäßligaturen vornahm. *Holst, Rienhoff, Josselin de Jong* taxierten die Drüse als größer und weicher.

Während *Schürer-Waldheim* und *Windholz* nicht glauben, daß ein einmaliges Präparat über die Richtung der Umwandlungsvorgänge, d. h. ob es sich um einen «Basedow strumificatus» oder eine «Struma basedowificata» handelt, Auskunft geben könne, stellt *Willer* rein nach dem histologischen Bilde die Entwicklung der Basedowstruma gegen die Kolloidstruma fest und schließt das Umgekehrte aus.

Die mikroskopischen Präparate unserer Schilddrüse zeigen

das für die Jodbehandlung des Basedow charakteristische Nebeneinander makrofollikulär-kolloidhaltiger und zylindro-epithelialer-kolloidarmer Gebiete. Das Verhalten der Epithelien, die zentralen, stark basophilen Schollen, welche von frisch sezerniertem eosinophilem Kolloid umgeben sind, und die zahlreichen Lymphozytenherde sprechen für die Umwandlung einer typischen Basedowschilddrüse in der Richtung auf die kolloidhaltige euthyreote Struma. Was nicht paßt, ist das Fehlen der Vergrößerung der Schilddrüse, und deshalb können wir nicht mit Bestimmtheit sagen, daß es sich um einen «Basedow strumificatus» handelt. Herr Dr. *Merke*, der die Präparate durchgesehen hat, glaubt auch keine Entscheidung treffen zu können.

Ad. 2. Ganz ähnliche histologische Bilder wie für die jodbehandelte Basedowschilddrüse beschreibt *Willer* für die hyperthyreote Struma. Entscheidend kann nur das hier öfters vorkommende Fehlen der Lymphozytenherde sein. Wenn sie aber doch vorhanden sind, so stets nur in geringer Ausdehnung. Die Plummersche Lugolbehandlung bewirkt nie eine Abweichung des histologischen Verhaltens. In unserm Falle sind aber gerade die Rundzellinfiltrate reichlich vorhanden und weisen meist Follikelbildung auf. Während klinisch bei der Hyperthyreose der Exophthalmus nur ganz selten vorkommt — er wird von einigen Autoren geradezu als charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zwischen Morbus Basedow und Hyperthyreose angesehen —, ist er das einzig sichere Symptom bei unserm Patienten. Also ist die Hyperthyreose zugunsten des Morbus Basedow abzulehnen.

Ad. 3. Daß Jodgebrauch bei Kropfträgern thyreotoxische Erscheinungen auslösen kann, ist schon längst bekannt *(Coindet, Rilliet, Kocher).* Ausgeprägt sind nervöse und kardiovaskuläre Störungen, Exophthalmus fehlt auch hier meistens. Die Symptome treten allgemein 2—3 Wochen nach Beginn der Jodzufuhr auf. *Breitner* hat die Tatsache, daß das Jod bei Morbus Basedow und Struma gerade die umgekehrte Wirkung hat, folgendermaßen formuliert: «Die Jodwirkung geht entgegen der funktionellen Richtung der Drüse.» Die zur Basedowifizierung nötigen Mengen sind meist nur sehr gering. Nach *Kocher* sollen schon jodhaltige Mineralwässer oder Aufenthalt am Meer genügen. Auch *de Quervain* und *Roth* betonen die Gefährlichkeit der kleinsten Joddosen, denn die Strumösen sind gegen Jod besonders empfindlich. Größere Mengen sind oft weniger gefährlich. Die Kröpfe werden innerhalb kürzester Zeit kleiner oder verschwinden ganz, zugleich erfolgt ein starker Gewichtssturz des Patienten: «Le malade fond

en même temps que son goître» *(Lucien, Parisot* et *Richard).* Ueber die Stärke der histologischen Veränderungen herrscht noch keine Einigkeit. Während einige Untersucher ein Bild beschreiben, das dem der jodbehandelten genuinen Basedowstruma weitgehend entspricht, stimmt die Mehrzahl darin überein, daß die Basedowifizierung in Strumen nur gering und auf kleine Bezirke beschränkt ist *(Tobler, Merke, Wegelin).* Solche Stellen gestatten aber nicht, nur aus dem histologischen Bilde eine Basedowifikation zu konstatieren, denn sie kommen auch in euthyreoten Strumen vor. *De Quervain* hat unter 33 Fällen von Jodbasedow fünfmal eine typische Struma basedowiana festgestellt, wobei immer Exophthalmus bestand. Er läßt offen, ob das Jod die Basedowifizierung erzeugt hat oder ob sie unabhängig davon entstanden ist. Nach *Tobler* scheint Jod die histologische Basedowifikation überhaupt nicht auszulösen, sondern die klinischen Erscheinungen treten nach Gebrauch nur da auf, wo die Drüse schon vorher bis zu einem gewissen Grade basedowifiziert war, wenn auch klinische Symptome fehlten.

Besonders nach den Befunden *de Quervains* bleibt die Möglichkeit bestehen, daß das Jod bei unserm Patienten die Veränderung der Schilddrüse bewirkt hat.

Ad. 4. Die Basedowifizierung einer normalen Thyreoidea ohne Disposition und familiäre Belastung kommt selten zur Beobachtung, schon deswegen, weil diese Leute keinen Anlaß haben, Jod einzunehmen. Die geringe prophylaktische Jodierung des Kochsalzes (0,5 g JK. auf 100 kg) kommt niemals in Betracht, da sie selbst für die sensibilisierten Kropfträger ungefährlich ist, während allgemein angenommen wird *(Eimer, Schimak),* daß nur hohe Joddosen innerhalb kurzer Zeit die Basedowifikation einer normalen Schilddrüse auslösen können. Im Falle von *Schimak* (monatelange Pinselung mit Preglscher Lösung) war die Thyreoidea nicht vergrößert und das klinische Bild hatte große Aehnlichkeit mit dem unsrigen: Gewichtsabnahme, Adynamie, Störung der Herzfunktion, Polyurie und Polydipsie. Wir müssen diese Symptome aber zum größten Teil auf den Morbus Addison beziehen. Histologische Befunde dieser Gruppe haben wir in der Literatur keine finden können. Wir glauben nicht, daß die relativ geringe Jodmenge (nicht ganz 2,0 g Ferr. jod.) imstande ist, eine normale Schilddrüse zu basedowifizieren.

Wenn wir auch annehmen, daß in unserm Falle eine genuine Struma basedowiana bestand, die durch die Jodmedikation regressive Veränderungen erlitt, so können wir doch den ätiolo-

gischen Zusammenhang von Thyreotoxikose und Schrumpfnebenniere nicht beweisen. Es kann sich eben einfach um ein zufälliges Zusammentreffen der beiden Krankheitsbilder handeln, wobei diese sich gegenseitig gar nicht beeinflussen. Wenn wirklich der Morbus Basedow — z. B. über die seröse Entzündung — die Zerstörung der Nebennierenrinde bewirken soll, warum ist dann diese Kombination so selten? Allerdings sind auch die von *Rößle beschriebenen* Leberveränderungen nicht sehr häufig und dann meist nicht so stark ausgebildet, daß klinische Symptome wie Ikterus auftreten. Die Sklerosen der Zona glomerulosa bei den Basedowfällen von *Rößle* und *Merz* haben ja auch nicht zu klinischen Erscheinungen geführt, da noch zu viel intaktes Rindengewebe vorhanden war. Wurde nun bei unserm Patienten ein besonders toxisches Schilddrüsensekret produziert oder bestand eine besondere Disposition der Nebennieren? Es ist möglich, daß die genaue systematische Untersuchung der Nebenniere bei Basedowkranken, wobei vor allem auf den Nachweis der frischen Stadien der serösen Entzündung als Zeichen der Thyreotoxikose Wert gelegt werden müßte, ein positives Resultat zeitigt.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Fall von Morbus Addisonii beschrieben, dem die «zytotoxische Schrumpfnebenniere» von *Kovács* zugrunde liegt. Diese zeichnet sich durch das elektive Befallensein der Rinde, die nirgends mehr die normale Dreischichtung zeigt, sowie durch die Unversehrtheit des Markes, die Dopelseitigkeit des Prozesses und das Fehlen von hyalinem Bindegewebe aus.
2. Aetiologisch kommen Grippe und Morbus Basedowii in Betracht. Die infektiöse Genese wird abgelehnt. Die Basedowifizierung konnte klinisch nicht erkannt werden. Da der Patient Jod zu sich genommen hatte, wird die Möglichkeit eines Jodbasedow diskutiert.

Wenn auch die Annahme einer durch Jod im Sinne der Plummerschen Operationsvorbehandlung gebesserten Basedowstruma am wahrscheinlichsten ist, so muß doch wegen der Unmöglichkeit, allein aus dem histologischen Bild die Entscheidung zu treffen, ob eine durch Jodmedikation gebesserte Struma basedowificata oder eine durch Jod basedowifizierte Schilddrüse vorliegt, der Annahme eines Zusammenhanges von Thyreotoxikose und Schrumpfnebenniere mit aller Kritik begegnet werden.

Literaturverzeichnis.

1. *Altmann, F.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 36* (1928), S. 393.
2. *Aschoff, L., u. Cohn,* Verhandlungen der deutschen path. Gesellschaft in Jena, 1908, S. 131.
3. *Benda, C.,* Verhandlungen der deutschen path. Gesellschaft in München, 1914, S. 233.
4. *Bernard, L., et Bigart,* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, *Bd. 8* (1906), S. 84.
5. *Biedl, A.,* Innere Sekretion der Nebennierensysteme, Wien, 1910.
6. *Bittorf, A.,* Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addisonii, Jena, 1908.
7. *Bittorf, A.,* Deutsches Archiv für klinische Medizin, *Bd. 100* (1910), S. 116.
8. *Blasek, St.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 38* (1929), S. 502.
9. *Bloch, R.,* Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 67* (1920), S. 71.
10. *Breitner,* Archiv für klinische Chirurgie, *Bd. 135* (1925), S. 143.
11. *Cattell,* Verhandlg. d. II. internat. Kropfkonferenz, Bern, August 1933.
12. *Costa, A.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 44,* 1933), S. 343.
13. *Dietrich, A., u. Siegmund, H.,* Die Nebennieren u. das chromaffine System. Handbuch der spez. path. Anatomie u. Histologie v. Henke-Lubarsch, *Bd. VIII,* S. 951.
14. *Eimer, K.,* Münchner med. Wochenschrift, 1925, N. 28, S. 1147.
15. *Fahr, Th., u. Reiche, Fr.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 22* (1919/1920), S. 231.
16. *Guillery, H.,* Virchow-Archiv, *Bd. 277* (1930), S. 93.
17. *Guillery, H.,* Virchow-Archiv, *Bd. 281* (1931), S. 801.
18. *Güntz, E.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 40* (1930), S. 490.
19. *Guttmann,* Ref. Zentralblatt für Pathologie, *Bd. 51* (1931), S. 11.
20. *Hart, C.,* Archiv für klinische Chirurgie, *Bd. 104* (1914), S. 347.
21. *Held,* Virchow-Archiv, *Bd. 261* (1926), S. 600.
22. *Holst, J.,* Verhandlg. d. II. internat. Kropfkonferenz, Bern, August 1933.
23. *Hornowski, J.,* Virchow-Archiv, *Bd. 215* (1914), S. 270.
24. *Huebschmann, P.,* Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 69* (1921), S. 352.
25. *Josselin de Jong, R.,* Verhandlungen der II. internationalen Kropfkonferenz, Bern, August 1933.
26. *Karakascheff, J.,* Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 36* (1904), S. 401.
27. *Karakascheff, J.,* Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 39* (1906), S. 373.
28. *Kiefer, H.,* Virchow-Archiv, *Bd. 265* (1927), S. 472.
29. *Kiyokawa, W.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 29* (1923), S. 287.
30. *Kiyono, H.,* Virchow-Archiv, *Bd. 262* (1926), S. 149.
31. *Kocher, Th.,* Archiv für klinische Chirurgie, *Bd. 92* (1910), S. 1166.
32. *Köhler, R.,* Virchow-Archiv, *Bd. 281* (1931), S. 466.
33. *Kovács, W.,* Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 79* (1928), S. 213.
34. *Kraus, E. J.,* Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 78* (1927), S. 283.
35. *Kraus, E. J.,* Die Hypophyse. Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie v. Henke-Lubarsch, *Bd. VIII,* S. 810.
36. *Kreibig, W.,* Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 36* (1928), S. 668.
37. *Kreibig, W.,* Wiener klinische Wochenschrift, 1926, N. 46, S. 1347.
38. *Lucien, M., Parisot, J., et Richard, G.,* Traité d'Endocrinologie, La Thyroide, Paris 1925.

39. *Luksch, F.*, Beiträge zur path. Anatomie, *Bd. 62* (1916), S. 204.
40. *Mayer, E., u. Fürstenheim, J.*, Virchow-Archiv, *Bd. 278* (1930), S. 391.
41. *Maresch, R.*, Verhandlungen der deutschen path. Gesellschaft in München, 1914, S. 212.
42. *Matras*, Wiener klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 46, S. 1347.
43. *Merke, F.*, Schweiz. med. Wochenschrift, 1926, Nr. 4, S. 78.
44. *Merke, F.*, Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie, *Bd. 140* (1927), S. 375.
45. *Merz, W.*, Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 40* (1930), S. 452.
46. *Neumann, J.*, Münchner med. Wochenschrift, 1916, S. 488.
47. *Neußer, E., u. Wiesel, J.*, Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels spez. Pathologie und Therapie, *Bd. 18*, Wien und Leipzig 1910.
48. *Omelskyj, E.*, Virchow-Archiv, *Bd. 271* (1929), S. 377.
49. *Paul, F.*, Virchow-Archiv, *Bd. 282* (1931), S. 256.
50. *Paunz, Th.*, Virchow-Archiv, *Bd. 242* (1923), S. 138.
51. *de Quervain, F.*, Schweiz. med. Wochenschrift, 1922, Nr. 35, S. 857.
52. *de Quervain, F.*, Verhandlungen der II. internationalen Kropfkonferenz Bern, August 1933.
53. *Roloff, F.*, Beitrag zur path. Anatomie, *Bd. 9* (1891), S. 329.
54. *Rößle, R.*, Verhandlg. d. deutsch. path. Gesellschaft München, 1914, S. 220.
55. *Rößle, R.*, Virchow-Archiv, *Bd. 291* (1933), S. 1.
56. *Rößle, R.*, Verhandlg. d. deutsch. path. Gesellschaft, Rostock 1934, S. 152.
57. *Rößle, R., u. Roulet, F.*, Maß u. Zahl i. d. Pathologie, Berlin u. Wien 1932.
58. *Roth, O.*, Schweiz. med. Wochenschrift, 1923, Nr. 37, S. 865.
59. *Schimak, A.*, Wiener klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 14, S. 382.
60. *Schlesinger*, Wiener klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 46, S. 1347.
61. *Schmidt, M. B.*, Verhandlg. d. deutsch. path. Gesellsch., Freiburg 1926, S. 212.
62. *Schuchardt, K.*, Ueber Nebennierenschrumpfung und Morbus Addisonii. Inaug. Diss., Kiel 1928.
63. *Schürer-Waldheim, F., u. Windholz, F.*, Zeitschr. für Chirurgie, *Bd. 207* (1928), S. 111.
64. *Simmonds, M.*, Virchow-Archiv, *Bd. 218* (1914), S. 152.
65. *Simmonds, M.*, Virchow-Archiv, *Bd. 172* (1903), S. 480.
66. *Simmonds, M.*, Münchner med. Wochenschrift, 1903, S. 313.
67. *Soós, J., u. Ruzkó, E.*, Frankf. Zeitschr. für Path., *Bd. 43* (1932), S. 340.
68. *Sourdel, M.*, Contribution à l'étude anatomo-clinique des syndrômes pluriglandulaires. Thèse de Paris 1912.
69. *Steinbiß, W.*, Virchow-Archiv, *Bd. 262* (1926), S. 286.
70. *Straub, H.*, Deutsches Archiv für klinische Medizin, *Bd. 97* (1909), S. 67.
71. *Tobler, Th.*, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, *Bd. 37* (1924), S. 622.
72. *Usadel, G.*, Frankfurter Zeitschr. für Pathologie, *Bd. 45*, 1933, S. 212.
73. *Voigt, W.*, Ref. Zentralblatt für Pathologie, *Bd. 40* (1927), S. 378.
74. *Windholz, F.*, Wiener klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 46, S. 1347.
75. *Wiesner*, Wiener klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 46, S. 1347.
76. *Wegelin, C.*, Verhandlg. d. II. internat. Kropfkonferenz, Bern, August 1933.
77. *Wegelin, C.*, Die Schilddrüse. Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie von Henke-Lubarsch, *Bd. 8*, S. 1.
78. *Weißenfeld, F.*, Beitr. zur path. Anatomie, *Bd. 70* (1922), S. 517.
79. *Willer, H.*, Die Verhandlg. d. deutsch. path. Gesellschaft, Rostok 1934, S. 202.
80. *Willer, H.*, Zentralblatt für allgemeine Pathologie und path. Anatomie, *Bd. 63* (1935), S. 337.